

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑭ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開
昭55—24150

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 31/505

識別記号
ADU

庁内整理番号
6617—4C

⑰ 公開 昭和55年(1980)2月21日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑱ 抗悪性腫瘍剤

⑲ 特 願 昭53—97703
⑳ 出 願 昭53(1978)8月9日
㉑ 発 明 者 藤井節郎
豊中市西緑丘1丁目4番27—131
㉒ 発 明 者 采見憲男

徳島県板野郡北島町鯛浜字大西
34—14
㉓ 発 明 者 武田節夫
徳島市助任本町6丁目6番地
㉔ 出 願 人 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田司町2の9
㉕ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名

明 細 書

発明の名称 抗悪性腫瘍剤

特許請求の範囲

- ① 1-β-D-アラビノフラノシルシトシンに、
シチジン及びウリジンの中から選ばれた少なく
とも1種の化合物を配合することを特徴とする
抗悪性腫瘍剤。
- ② シチジン及びウリジンの中から選ばれた少なく
とも1種の化合物を含有することを特徴とする
抗悪性腫瘍効果増強剤。
- ③ 1-β-D-アラビノフラノシルシトシンの
有する抗悪性腫瘍効果を増強させることを特徴
とする特許請求の範囲第2項記載の抗悪性腫瘍
効果増強剤。

発明の詳細な説明

本発明は1-β-D-アラビノフラノシルシト
シンにシチジン及びウリジンの中から選ばれた少
なくとも1種の化合物を配合することを特徴とす
る抗悪性腫瘍剤に関するものである。

1951年ベルグマン(Bergman)らにより大
腸菌変異株より抽出され、エバンス(Evans)に
より実験腫瘍に対する制癌効果が見い出されて、
1-β-D-アラビノフラノシルシトシンは現在、
他剤との併用による急性骨髄性白血病の寛解導入
において重要な位置を占めており、さらに我国に
おいては太田らによりマイトマイシンC、5-フ
ルオウラシル等とともに固形腫瘍の治療(MPC
療法)にも広く使用されている。

1-β-D-アラビノフラノシルシトシンは代
癌拮抗剤の1つであり、生体内で磷酸化されて1

$1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシン-3 磷酸 (*Ara CTP*) となり、*DNA* ポリメラーゼを阻害することによりその制癌効果が発揮され、生体内のデアミナーゼによるデアミネーションを受けて $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルウラシルに不活性化されると言われている。

$1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンに限らず、5-フルオロウラシル等も含め一般的に代謝拮抗剤のほとんどは生体内での分解、異化によりその制癌活性を失うという欠点を有しており、これが臨床上の効果に関して1つの規制因子になっている。下山らによれば、これら代謝拮抗剤の効果発現の作用機序である殺細胞様式は時間依存性であり、腫瘍組織において一定レベルの濃度を長時間持続するのが望ましいとされている。この

ような点からして $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンに対するサイクロシジン並びに5-フルオロウラシルに対する1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシルは、それぞれの基本骨格を何らかの形で修飾することにより、生体内における活性物質の持続性を持たせたもので、これら誘導体の開発意義は大である。

$1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンあるいは5-フルオロウラシル等の臨床での制癌効果がこれら薬剤の代謝(分解、異化)に依存しており、例えばこれら薬剤を静注した場合の血中半減期はいずれも約15~20分で生体内より速やかに消失するため、作用が長時間持続しないという欠点を有する。

本発明者らは、分解、不活性化を減じること

より生体内での有効濃度を維持し、抗腫瘍効果を高める方法について種々検討を重ねた結果、 $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンに特定の化合物を配合した時にこの目的が達成され得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンにシチジン及びウリジンの中から選ばれた少なくとも1種の化合物を配合することを特徴とする抗腫瘍性腫瘍剤に係るものである。

本発明によれば、シチジン及びウリジンには抗腫瘍効果はほとんど認められないが、これと $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンとを併用することによつて抗腫瘍効果が著しく増大し、治療係数も著しく増大する。

本発明で使用される $1-\beta-D$ -アラビノフラ

ノシルシトシン、シチジン及びウリジンは公知の化合物である。本発明ではシチジン及びウリジン以外の化合物でも生体内で容易にこれら化合物に変換される化合物(例えば、デオキシシチジン、デオキシウリジン等)であれば、 $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンと併用することにより抗腫瘍効果は増強されるものと考えられる。

本発明の抗腫瘍性腫瘍剤において、 $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンとシチジンあるいはウリジンとの使用割合は、一般には前者1モルに対して後者を0.5モル以上、好ましくは1~20モル用いるのがよい。

本発明では $1-\beta-D$ -アラビノフラノシルシトシンとシチジンあるいはウリジンとをそれぞれ別個に投与することもできるが、両者を予め配合

しておき、これらを同時に投与することもできる。
 本発明に係る抗悪性腫瘍剤の投与単位形態としては、各種の形態を治療目的に応じて選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤等を挙げることができる。
 斯かる投与単位形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものが使用され、この分野で慣用されている手段に従って製造される。
 斯かる種々の投与単位形態中に配合されるべき1-β-D-アラビノフラノシルシトシンの量は、一般に経口剤では10~200mg、注射剤では0.5~200mg、坐剤では10~1000mgが望ましい。また1日当りの投与量は実際の臨床用量および基礎的効力実験から1日当り、1-β-D-アラビノフラノシルシトシンとして一般的には

ウリジン	120mg
乳糖	120mg
結晶セルロース	27mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
<hr/>	
1カプセル当り 300mg	

上記配合割合でカプセル剤を調製する。

処方例3

1-β-D-アラビノフラノシルシトシン	10mg
シチジン	140mg
結晶セルロース	60mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
タルク	3mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg
<hr/>	
1錠当り 225mg	

上記配合割合で錠剤を調製する。

経口剤では10~1000mg、注射剤では0.5~200mg、坐剤では10~2000mgであるのが望ましい。

次に本発明の抗悪性腫瘍剤の代表的な処方例を掲げる。

処方例1

1-β-D-アラビノフラノシルシトシン	45mg
ウリジン	405mg
乳糖	480mg
トウモロコシデンプン	40mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	30mg
<hr/>	
1包当り 1000mg	

上記配合割合で顆粒剤を調製する。

処方例2

1-β-D-アラビノフラノシルシトシン	30mg
---------------------	------

処方例4

1-β-D-アラビノフラノシルシトシン	25mg
ウリジン	50mg
生理食塩液	適量
<hr/>	
1アンプル当り 20ml	

上記配合割合で注射剤を調製する。

処方例5

1-β-D-アラビノフラノシルシトシン	500mg
シチジン	500mg
ウイテプソール [®] -35	1000mg
<hr/>	
1個当り 2000mg	

上記配合割合で坐剤を調製する。

次に本発明抗悪性腫瘍剤のマウスにおける急性毒性試験、抗腫瘍効果を示す。

(1) 急性毒性試験

体重 22 ± 1 g の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹として実験に使用した。使用薬剤は後記第 1 表に示す割合で各投与量とも 1 ml / 100 g マウス体重となるように生理食塩液に用時溶解し、腹腔内投与した。薬剤の投与は 1 日 1 回 5 日間連日腹腔内投与し、試験開始より 3 週間にわたって一般中毒症状、体重及び死亡の有無を逐日観察した。その結果は第 1 表のとおりであり、その値は 1 - β - D - アラビノフラノシルシトシンの量 (mg / kg) で表わした。

(2) 抗腫瘍試験

サルコ-マ 180 腫瘍細胞 10^6 個を ICR 系雄性マウス (1 群 6 匹) の背部皮下に接種した。腫瘍細胞接種 24 時間後から後記第 1 表に示す割合で各投与量とも 1 ml / 100 g マウス体重となる

ように生理食塩液に用時溶解し、1 日 1 回連日 5 日間腹腔内投与した。投与量は各薬剤とも 4 dose を設定した。腫瘍細胞接種後 10 日目に腫瘍を摘出し、その重量を測定して薬剤投与群 (T) と対照群 (C) との平均腫瘍重量比 (T/C) を求め、投与量と効果 (T/C) の用量-反応曲線から 50% 腫瘍抑制を示す用量 (ED_{50}) を求めた。その結果は第 1 表のとおりであり、その値は 1 - β - D - アラビノフラノシルシトシンの量 (mg / kg) で表わした。

(3) 治療係数

上記試験で得られた薬剤処置群の 5 日間連投による LD_{50} 値と ED_{50} 値の比 (LD_{50}/ED_{50}) をもって治療係数とし、第 1 表に示した。

第 1 表

	1- β -D-アラビノフラノシルシトシン 1 匹に対する配合比 (モル比)	LD_{50} (mg/kg)	ED_{50} (mg/kg)	治療係数 (LD_{50}/ED_{50})
1- β -D-アラビノフラノシルシトシン単独	0	188	35.0	5.4
1- β -D-アラビノフラノシルシトシン+シチジン	1	147	24.1	6.1
	5	132	17.3	7.6
	20	118	14.6	8.1
1- β -D-アラビノフラノシルシトシン+ウリジン	1	187	28.3	6.6
	5	98	13.6	7.2
	20	91	10.0	9.1

(以 上)

代理人 井根士 三 枝 英 二